ISTITUTO DI CLINICA CHIR. DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA
Direttore: Prof. G. D'Agata
ISTITUTO DI PATOLOGIA GEN. DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA
Direttore: Prof. C. Ciaccio

Su due casi di linfosarcoma.

Dott. FILIPPO BATTAGLIA
Aiuto di Patologia generale

Espongo due casi di linfosarcoma, che io credo non privi d' interesse per diverse considerazioni d' indole anatomo-patologica e clinica.

Uno di questi si riferisce ad Antonio B., negoziante, da Messina, di anni 60. Nulla di notevole nell' anamnesi familiare. Non sa dirci nulla di eventuali malattie dell' infanzia.

Nell' anamnesi personale remota da notare solamente una nefrite a 20 anni insorta per causa a lui ignota e della quale guarì dopo circa due mesi. Sposò a 22 anni una donna sana e ne ebbe 5 figli sani ; morta la moglie nel terremoto del 1908, sposò di nuovo nel 1910 ed ha avuto altri 4 figli viventi e sani. Nessun aborto nelle due mogli. Dal 20° anno, ad eccesione di lievi disturbi passeggeri, è stato sempre sano fino all' inizio dell' attuale malattia. Questa s' iniziò nell' ottobre 1923, a dire dell' infermo, con tumefazione alla regione sopraioidea destra. Tale tumefazione a sede sottomandibolare era di consistenza dura, mobile e della grossezza di una nocciola ; essa crebbe in volume dapprima lentamente, poi rapidamente, fino a raggiungere nel dicembre del 1923 la grossezza di un pugno. Dei caratteri, che in quel tempo aveva assunto la tumefazione, sa dirci che essa era ricoperta da cute normale e che al di sotto di questa si palpava una massa di consistenza dura, bernoccoluta, non spostabile, indolente. Gli venne prescritta da un sanitario prima la cura jodica, che fece per via intramuscolare alle regioni glutee senza averne alcun beneficio, quindi gli fu consigliata la röntgenterapia. In seguito a questa, che gli venne praticata nella seconda quindicina del dicembre 1923, la tumefazione diminuì rapidamente e scomparve del tutto. Credendosi completamente guarito, si occupò di nuovo per qualche settimana dei propri affari, che negli ultimi tempi della malattia aveva trascurato, ma in seguito notò che la regione sopraclaveare di destra si tumefaceva e già alla fine di febbraio del 1924 (dopo un mese e mezzo circa dalla röntgenterapia) alla tumefazione di questa regione, fattasi più appariscente, si associava dolore irradiantesi alla nuca, alla metà destra della testa e alla spalla dello stesso lato. Il dolore persistente e sordo è andato aumentando d' intensità, si è esteso a tutto l' arto superiore destro, mentre

la metà destra della nuca e la regione sopraclaveare corrispondente son diventate sempre più tumefatte. Ha fatto a casa in questi ultimi tempi cura ricostituente di ferro e arsenico allo scopo di migliorare le condizioni generali, che sempre più deperivano.

Nessun disturbo dell' apparato digerente e respiratorio. Durante il corso della malattia non ha avuto mai febbre.

Nega lue ; non potus ; modico fumatore.

Recezione in Clinica chirurgica il 9 settembre 1924.

Accusa dolore alla metà destra della testa e del collo e all' arto superiore dello stesso lato e impotenza funzionale di questo.

Stato attuale. – Temperatura 36°,4. Individuo di normale complessione, nutrizione deperita, pelle e mucose visibili pallide. Nulla di notevole al sistema linfoglandulare superficiale eccettuata la metà destra del collo, per la quale si rimanda all' esame regionale. Negativo l' esame del torace e dell' addome. Milza e fegato nei limiti.

Localmente : il collo si mostra inclinato verso sinistra con testa ruotata verso l' altro lato per presenza nella meta destra del collo di una tumefazione a superficie regolare, la quale si estende dallo sterno-cleido-mastoideo alla colonna cervicale ed ha il suo massimo sviluppo nella regione sopraclaveare, che protubera di circa 2 cm. sul livello dei corrispondenti muscoli gran dorsale e sterno-cleido-mastoideo. Le regioni ioidee dello stesso lato si presentano normali; solo la cute, che le ricopre, come la cute delle regioni laterali, è ipercromica (azione dei raggi Röntgen) ; oltre all' ipercromia nulla da notare a carico della cute. La palpazione fa notare che la regione sopraclaveare destra è riempita da una massa a superficie leggermente ineguale, di consistenza uniformemente duro-elastica, che prende intimi rapporti coi tessuti profondi e coi muscoli, che delimitano la regione, sotto i quali s' infiltra, sollevandoli.

La pelle è alquanto spostabile al disopra della massa, ma non ben sollevabile in pliche per la presenza di qualche noduletto della grossezza di un fagiolo o più piccolo nello spessore del sottocutaneo, che aderisce alla massa sottostante. La palpazione non è dolorosa, nè fa aumentare il dolore nelle regioni dove esso è spontaneo. Colla palpazione nelle regioni ioidee e ascellare dello stesso lato non si nota nulla di anormale. Fonazione, respirazione e deglutizione non turbate. I muscoli della spalla e degli altri segmenti dell' arto superiore destro sono ipotrofici, specialmente i primi in maniera da spiccare notevolmente la spina della scapola per l' avvallamento delle fosse sopra e sottospinosa e da rendersi palpabile lateralmente il collo dell' omero per l' ipotrofia del deltoide. Non si nota cianosi o edema dell' arto. Ai movimenti passivi si nota una lieve diminuzione di resistenza. Impossibile qualsiasi movimento attivo sull' articolazione scapolo-omerale, accennati i movimenti di flessione dell' avambraccio sul braccio, limitati quelli sull' articolazione del polso e delle dita. La sensibilità tattile, termica e dolorifica, come pure quella profonda, non presenta alterazioni apprezzabili. Non si risveglia dolore premendo sul tragitto dei nervi o sulle masse muscolari. All' esame elettro-diagnostico si nota lieve ipoeccitabilità faradica e galvanica, però non vi è inversione di ormula e la contrazione è pronta.

Esami delle urine : tracce di albumina, qualche cilindro ialino.

Reazione Wassermann negativa. Cutireazione con tubercolina al braccio e alla spalla destra negativa.

Esame del sangue: corpuscoli rossi 2.656.000; corpuscoli bianchi 9600.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 65 %; polinucleati eosinofili 2 %; linfociti 28 %; monociti 5 %.

Non si riscontrano forme immature.

La röntgenscopia del torace non fa rilevare ombre anormali.

15 settembre 1924. *Anestesia locale stovainica.* Si pratica incisione dei tegumenti in corrispondenza del margine laterale dello sterno-cleido-mastoideo di destra per la lunghezza di 2 cm.; si estirpa un noduletto a sede sottocutanea della grossezza di un cece. Sutura. Guarigione per primam.

Il pezzo escisso presentava colorito bianco-grigiastro uniforme, era di consistenza duro-elastica, alla periferia riconoscibile il tessuto adiposo.

All' esame istologico del pezzo escisso si nota anzitutto una trama rappresentata qua e là da fasci più o meno robusti di fibre collagene e poi generalmente da una sottile trama a tipo adenoide, tra le cui maglie si notano elementi linfocitari in maggioranza e qua e là solo qualche elemento allungato. I primi sono rappresentati da due varietà nettamente distinte, e cioè:

1°) elementi piccoli a scarso protoplasma, nucleo ricco di cromatina disposta a ruota; in altre parole elementi del tutto simili a linfociti;

2°) elementi molto più grandi dei precedenti a nucleo leggermente ellissoidale con cromatina relativamente scarsa e provvisto di uno o due nucleoli; elementi del tutto simili a linfoblasti.

Questi ultimi elementi sono sparsi fra gli altri o, per lo più, riuniti in gruppi in maniera da ricordare lontanamente dei grossi centri germinativi, mancano però in essi i macrofagi con corpi tingibili e pigmentiferi. Si notano immagini di mitosi solo nella seconda varietà degli elementi su ricordati, mentre non si notano affatto in quelli della prima varietà.

Diagnosi. – Linfosarcoma latero-cervicale destro con compressione dei plessi nervosi brachiale e cervicale.

A richiesta della famiglia l' ammalato viene dimesso il 30 settembre 1924 nello statu quo.

Recapitolando: Si trattava di un uomo nel quale in pieno benessere a 60 anni si manifesta tumefazione alla regione sopraioidea destra, che cresce rapidamente, che si mantiene di consistenza dura, risente notevole beneficio dalla röntgenterapia fino al punto da simulare la guarigione completa, ma subito dopo in regioni vicine, nelle laterali del collo, si forma una tumefazione presso a poco cogli stessi caratteri dell'altra, che invade i muscoli viciniori e determina paresi dei nervi che passano per quella regione e fenomeni dolorifici delle zone innervate dagli stessi nervi. Gli altri organi non davano sintomi rilevabili. Degli esami praticati solo il sangue dava un reperto da vagliarsi: diminuzione dei corpuscoli rossi, lieve leucocitosi con linfocitosi.

Ci trovavamo quindi innanzi ad un ammalato in cui era insorta una malattia, che per la sede doveva essere riportata alle linfoglandole sottomandibolari di destra, che si era mantenuta limitata nel campo delle linfoglandole di un solo lato del collo, non mostrando alcun' altra stazione linfatica, nè la milza modificazioni di volume.

Questo criterio avrebbe potuto portarci alla diagnosi di linfoadenia tubercolare, alla quale pervenne il sanitario che per primo visitò il nostro infermo. Ma a farci scartare una tale diagnosi concorrevano più fatti. A parte alcuni dati collaterali come la mancanza di coesistenza di tubercolosi nella famiglia, che può avere poco valore, dato che la tubercolosi delle linfoglandule del collo può presentarsi in membri di famiglie perfettamente sane, e così anche la cutireazione, che fu negativa, essendosi questo mezzo diagnostico mostrato non sicuro malgrado le recenti ricerche con conclusioni pratiche favorevoli di diversi autori (Da Gradi, Mondolfo, Pestalozza e altri), nel nostro caso non si avevano segni di linfoadenia delle glandule mediastiniche ed ilari del polmone, che con grande frequenza non vengono risparmiate dal processo specifico allorchè ne sono colpite quelle del collo. Poi era da tener presente il modo di evolversi della malattia, che, iniziatasi in un gruppo glandolare, guarisce per azione della röntgenterapia per propagarsi e assumere successivamente un rapido decorso nella stazione linfatica vicina con invasione dei tessuti finitimi senza fusione e fistolizzazione. La tubercolosi glandulare, la quale risente beneficamente dell' azione della röntgenterapia, non determina però in breve tempo la formazione di una grande massa così compatta, quale quella da noi constatata nel nostro caso. In parte per i fatti su ricordati e per altri dati, quali la mancanza di indizi anamnestici che parlassero per la sifilide, la mancanza di aborti nelle due mogli, la R. W. negativa, l' assenza di micropoliadenia nelle varie stazioni linfatiche, bisognava escludere la sifilide.

Le micosi poi, pur frequenti in queste regioni del corpo, erano da escludere. Infatti per la actinomicosi Bostroem sostiene che il fungo raggiato non dà metastasi nelle linfoglandule e di actinomicosi primitiva esiste, almeno nella letteratura italiana, un solo caso, che è quello del Colzi. Per la sporotricosi delle linfoglandule bisogna notare anche la estrema rarità di questa localizzazione e il fatto che essa si presenta con concomitanti polimorfe lesioni cutanee a carattere speciale. Un' altra malattia che bisognava tener presente era il cosidetto flemmone ligneo del collo, e l'aspetto della

tumefazione e la sua consistenza avrebbero potuto parlare per tale malattia. Ma, come nota il VERDOZZI, questa non rappresenta un' entità nosologica autonoma ed è stato scambiato per flemmone ligneo quello che poi si dimostrò all' esame istologico essere un tumore con spiccato carattere infiltrativo (ad esempio i casi di SCHMINCKE, NAZARI). Nel nostro caso parlavano contro un processo infiammatorio il decorso della malattia, la mancanza di modificazione dell'aspetto della cute, che nel flemmone ligneo suol risentire dei fenomeni vascolari in dipendenza dell'infiammazione sottostante e presentarsi rosso-violacea, infine la mancanza di suppurazione, che, per quanto tardiva, si ha nel flemmone ligneo.

D' altro canto il decorso ci portava a pensare ad una formazione blastomatosa. Ma quale neoplasma ?

Stabilita per sede le linfoglandule ed esclusi i tumori metastatici, perchè nessun altro organo trovavamo ammalato, che ci facesse pensare a un tumore primitivo di esso, ci trovavamo tuttavia di fronte a una serie di processi neoplastici o simili a questi primitivi delle linfoglandule, che in gran parte sono fra loro così somiglianti, che l' anatomo-patologo non riesce a stabilire i limiti tra l'uno e l'altro e conseguentemente il clinico si trova quasi sempre impotente a determinare con precisione la malattia di cui è affetto il suo paziente.

I tumori istologicamente ben definiti e del resto simili a quelli che possono insorgere in altri organi sono il fibrosarcoma, il sarcoma a cellule fusiformi e a cellule rotonde, l' angiosarcoma e l' endotelioma. Così anche ,malgrado l' atipia di alcuni casi, è istologicamente ben definito il linfogranuloma. Non è così per altre malattie che per un complesso di fatti sono state clinicamente distinte in leucemia, pseudoleucemia, linfosarcoma ; essendo queste malattie istologicamente non differenziabili e per nulla ancor definiti i limiti dell' una e dell' altra. Non mi dilungo su questo punto, dovendo più avanti tornarci su. E venendo al nostro caso, esso poteva essere uno di questi processi morbosi, ma clinicamente erano da escludersi senz' altro la leucemia, mancando il reperto tipico del sangue, e la pseudoleucemia, perchè il processo era localizzato a un gruppo di linfoglandole senza alcuna compartecipazione della milza, del fegato e delle mucose.

Trattandosi in questo caso di un tumore localizzato e a carattere invadente, non si poteva quindi pensare che ad un sarcoma delle linfoglandole o a un linfosarcoma o a un linfogranuloma, meno

all' endotelioma, perchè esso ha lentezza di decorso e le diverse glandule, per quanto invase dal tumore, conservano a lungo la loro indipendenza. Voler fare una diagnosi differenziale tra queste tre forme era compito impossibile : dai varii autori infatti vien concordemente segnalato che, quando ci si trovi di fronte a simili casi, si possa arrivare alla diagnosi solo coll' ausilio dell' esame isto-patologico di una escissione di prova. Credo però dover qui ricordare come l' escissione di prova possa portare a delle sorprese : LUBARSCH infatti cita un caso di linfogranuloma, nel quale la diagnosi venne posta dopo la sezione, mentre in vita da LUBARSCH stesso era stata posta diagnosi di linfangioendotelioma su di una linfoglandula escissa per la diagnosi, « per quanto, egli dice, io mi decida molto difficilmente a porre diagnosi di endotelioma ». Egli cita altri casi a sostegno del fatto che la escissione di prova possa portare a errori diagnostici, nei quali egli aveva fatta diagnosi istologica in vita di linfoma a piccole cellule, mentre all' autopsia vide che trattavasi di linfogranulomatosi. Lo stesso è successo a DIETRICH e a MICHELI in due casi di linfogranulomatosi diagnosticati in vita in seguito all' escissione di prova per iperplasia linfatica semplice.

Clinicamente nel nostro caso l' anemia e il dimagramento non potevano parlare per l' una o per l' altra delle forme morbose avanti ricordate ; così anche il carattere infiltrativo e una certa sensibilità ai raggi Röntgen sono comuni a tutti e tre ; nè, mancando le metastasi, si poteva dal loro comportarsi avere elementi di giudizio.

Forse il reperto del sangue, data la linfocitosi, poteva farci pensare che ci trovassimo piuttosto di fronte a un caso di linfosarcoma anzichè di sarcoma delle linfoglandule. Ma d' altro canto questo criterio non era sufficiente a far distinguere il linfogranuloma dal linfosarcoma, perchè, se è vero che nel linfogranuloma si ha spesso polinucleosi e nel linfosarcoma linfocitosi, tanto che PINKUS credette la linfocitosi segno patognomonico della aleucemia, le eccezioni sono così numerose che una regola non può sussistere. Già GRAWITZ nel 1902 notava che in questi casi il reperto leucocitario non offre alcun dato caratteristico utilizzabile per la diagnosi e successivamente si espressero nello stesso senso BECKER, WEBB, NOWACK e più recentemente FABIAN, DE NUNNO, MORESCHI, ecc.

Dunque, non avendo dati clinici sufficienti per arrivare alla diagnosi, si credette opportuno procedere ad una escissione di prova.

L' esame istopatologico del pezzo escisso ci orientò verso la diagnosi di linfosarcoma. I fatti a carico dei nervi erano evidentemente in dipendenza della compressione esercitata dalla massa neoplastica. La sindrome riscontrata era di sola compressione e non si notava all'esame dei vari nervi il passaggio da questa alla sindrome di interruzione, come nella compressione prolungata suole accadere.

Osservazioni simili sono note in letteratura (KUNDRAT) e vengono citati casi d' invasione addirittura del canale vertebrale e del midollo spinale con relative conseguenze (MARTELLI).

Data l'estensione del processo, non era il caso di tentare un intervento chirurgico, al quale si può pensare in casi nei quali l' aggressione del tumore appare possibile, per quanto l' insuccesso sia la regola (MOST), tanto che KUNDRAT chiama il linfosarcoma un vero « Noli me tangere » per parte del chirurgo. Questo tanto più perchè nei primissimi stadi, quando il male è circoscritto e sarebbe forse aggressibile con un' operazione radicale, non si pone diagnosi di linfosarcoma, e si pensa invece ad un altro processo morboso e più specialmente alla tubercolosi, come nel nostro caso, nel quale errore si può perseverare dato che la cura iodica può favorevolmente influenzare il decorso di esso e farlo momentaneamente regredire (GIOJA).

Esclusa la cura chirurgica, non rimaneva che la röntgenterapia; essa però può dare solo effetti momentanei che possono spesso superare ogni aspettativa, come si ebbero nel nostro caso in un primo tempo, ma non duraturi, per quanto qualcuno parli di guarigione ottenuta colla röntgenterapia. Ma i pochi casi pubblicati con tale esito non sono scevri di critica, così per esempio i due casi di FERRERI.

In uno di questi casi vien detto solamente che il tumore regredì e « l' ammalato potè tornare subito alle proprie occupazioni e si presenta tuttora scevro di qualsiasi disturbo »; per l' altro l' autore dice che in 7 giorni si ebbe una diminuzione notevole del tumore, che il cavo faringeo, prima invaso, si rese libero in maniera tale che la respirazione e la deglutizione non ne erano più ostacolate, però « alla rinoscopia si vede persistere qualche piccola massa di tessuto linfomatoso nella parete posteriore faringea sulla parte più alta dell' epifaringe ». Nient' altro vien detto a confermare la guarigione, che in un caso intanto non è completa, e per tutti e due non vien detto quanto tempo si sia protratta l' osservazione dopo la röntgenterapia in maniera da restarne convalidato il giudizio di

guarigione. Anche nel nostro caso dopo la röntgenterapia si ebbe la scomparsa del tumore alla regione sopraioidea, ma dopo un mese e mezzo la malattia riprese il suo inesorabile cammino.

A tal proposito credo opportuno citare i seguenti tre casi, che traggo da registri dell' Istituto dell' Ill.ma Arciconfraternita dei Rossi di Messina per gentile concessione del Prof. PUGLISI ALLEGRA direttore di quell' Istituto.

CASO I. – E. R., uomo, di 50 anni, da Reggio Calabria. Nel gennaio del 1923 per tumore al rene destro viene ricoverato nella clinica privata del Prof. BASTIANELLI in Roma e operato di nefrectomia. Diagnosi postoperatoria : sarcoma del rene. Nel luglio dello stesso anno (sei mesi dopo l' operazione) si presenta all' Istituto di S. Angelo dei Rossi per voluminosa tumefazione di consistenza lignea alla regione laterale destra del collo, dolori alla spalla corrispondente e limitazione dei movimenti dell' arto superiore del collo. Le linfoglandole delle varie stazioni linfatiche comprese quelle della ascella destra non sono palpabili. Negativo l' esame degli organi interni. La radioscopia del torace non fa notare aumento di volume delle linfoglandule mediastiniche e dell' ilo polmonare.

Diagnosi clinica e istopatologica: linfosarcoma.

Il 4 luglio 1923 si inizia la röntgenterapia : segue scomparsa completa del tumore in pochi giorni e rapido miglioramento dello stato generale. Alla fine di agosto 1923 (dopo un mese e mezzo della röntgenterapia) l' ammalato si ripresenta all' Istituto con disseminazione su tutta la cute del corpo di noduli di grossezza varia fino a quella di una nocciola. Si fa diagnosi di linfosarcomatosi cutanea e si rinvia perchè giudicato incurabile. La morte sopravviene pochi giorni dopo.

CASI II. – B. M., donna, di anni 41, da Cittanova (Reggio Calabria). Nel maggio 1923 si presenta a S. Angelo dei Rossi per voluminoso tumore ulcerato alla mammella destra e altro tumore alla mammella sinistra non ulcerato e meno voluminoso che a destra ; grosse linfoglandole cervicali e ascellari d'ambo i lati. Röntgenscopia del torace negativa ; negativo anche l' esame degli altri organi. L' esame isto-patologico di un' escissione di prova dalla mammella destra fa porre diagnosi di linfosarcoma. Irradiazione intensiva di tutti i campi. Tumultuaria regressione del tumore già dopo 24 ore dalla prima irradiazione (!). Dopo 10 giorni guarigione clinica. Due mesi dopo si ripresenta con « impressionante » disseminazione nella cute del torace e dell' addome di tumori della grossezza di una nocciola a quella di una noce. Si rinvia perchè giudicata non curabile. Dopo un mese, exitus.

CASO III. – Lo V. S., uomo di anni 21, da Messina. Rapidamente (in due mesi circa) si è formata voluminosa tumefazione delle linfoglandule laterocervicali di sinistra. Viene curato colla röntgenterapia nel settembre 1924 con diagnosi di linfoadenia tubercolare. Dopo 4 applicazioni, scomparsa completa della tumefazione. Alla fine di ottobre si ripresenta per tendenza alla

riproduzione in situ della tumefazione e per voluminoso tumore alla tonsilla dello stesso lato. Si fa diagnosi di linfosarcoma e si irradia intensamente al collo e faringe. Scomparsa totale del tumore: guarigione clinica.

Il 24 novembre 1924 si ripresenta ancora una volta all' Istituto di S. Angelo dei Rossi. Nulla al collo e al faringe, accentuata anemia e cachessia e presenza di noduli sottocutanei della grossezza di una castagna sulla parete toracica tra la linea ascellare anteriore e posteriore a sinistra e tumore della grossezza di un' arancia sulla linea mediana della parete addominale, al disopra della cicatrice ombelicale, che si estrinseca verso la cavità addominale determinando compressione sullo stomaco (accertamento radiologico).

Nel marzo 1925 exitus.

Anche in questi tre casi si ebbe una apparente temporanea guarigione, ma dopo un periodo di tempo il male si ripresentò in forma non più trattabile con la röntgenterapia, la quale tuttavia è uno dei mezzi più usati onde alleviare, sebbene temporaneamente, le sofferenze di tali ammalati.

***

Dal punto di vista dell'*istopatologia*, nel caso precedente si avevano i seguenti dati: un tumore unico costituito da tessuto a tipo linfoide, con carattere spiccatamente infiltrativo. Bisognava perciò oltre al linfosarcoma tener presente il sarcoma a piccole cellule rotonde. Una differenziazione clinica e istopatologica tra i due processi è spesso, come concordemente viene affermato dagli autori che si sono occupati dell' argomento, difficilissima o impossibile. Le differenze sarebbero rappresentate dallo sviluppo più rapido del sarcoma a piccole cellule rotonde con rapida invasione del tessuto periglandulare e ulcerazione della cute; dal dare esso metastasi per via ematica, anzichè per via linfatica, come suole fare il linfosarcoma; dal presentarsi le metastasi di questo in dati organi, che sono invece raramente colpiti dagli altri tumori maligni, come la mucosa dell' intestino (KUNDRAT); dalla tendenza alla necrosi del sarcoma a piccole cellule rotonde, che manca nel linfosarcoma; infine dalla presenza in questo del reticolo intercellulare, che non si troverebbe nell' altro. Dall' esame istologico di materiale esistente nell' Istituto di patologia generale mi son convinto che il carattere distintivo che dovrebbe esser dato dalla mancanza del reticolo nel sarcoma a piccole cellule rotonde non mi sembra accettabile, esistendo anche in questo tumore, per quanto scarso, un reticolo intercellulare, almeno nel materiale da me esaminato; io credo invece che un altro fatto possa segnare un carattere differenziale fra

le due forme morbose e precisamente la presenza o no di figure cariocinetiche negli elementi più piccoli, linfocitoidi, che si riscontrano nelle due forme. Nel linfosarcoma figure cariocinetiche si si trovano solo nelle cellule più voluminose, in quelle cioè simili ai linfoblasti, mentre le altre più piccole non presentano immagini di moltiplicazione. Esse avrebbero quindi un comportamento uguale ai linfociti in condizioni normali e in altre condizioni patologiche: elementi incapaci di differenziarsi e di moltiplicarsi come oggi si ammette dai più, ritenendo che il linfocita onnipotente di MAXIMOW non sia altro che l' istiocita dei tessuti connettivi completamente indipendente dai linfociti dei tessuti linfoidi e del sangue circolante. Nel sarcoma a cellule rotonde invece immagini di moltiplicazione mitotica si hanno in tutti gli elementi, compresi i più piccoli.

Nel nostro caso avevamo uno sviluppo rapido con invasione dei tessuti, ma senza ulcerazione, una diffusione per via linfatica, non apprezzabili clinicamente in alcun punto zone di minor consistenza che potessero far pensare a focolai necrotici, e poi una struttura tipicamente adenoidea; da questi dati appare giustificata l' esclusione del sarcoma a piccole cellule rotonde.

* * *

Per quel che riguarda la pseudoleucemia, più avanti ho notato come per il fatto che il tumore fosse localizzato al suo insorgere e tale si fosse mantenuto durante il decorso, escludemmo si potesse trattare di questa malattia. Infatti la pseudoleucemia nei limiti ad essa assegnati dopo la cernita di altre malattie anche sistematiche dell' apparato linfopoietico, quali il linfogranuloma e la tubercolosi generalizzata delle linfoglandule, è perfettamente identica alla leucemia corrispondente, meno il reperto ematologico (FERRATA); dunque una malattia generalizzata sistematica dell'apparato linfoemopoietico, ciò lasciando impregiudicata la questione se le due malattie, leucemia e pseudoleucemia, siano due stadi di una stessa malattia, come vorrebbero gli « unicisti » o due entità morbose distinte, come vorrebbero i « dualisti ».

D'altro canto, dal punto di vista anatomo-isto-patologico si stabiliscono tra pseudoleucemia e linfosarcoma delle differenze, in quanto in quest' ultimo si troverebbero elementi atipici, ciò che, affermato da qualche autore, viene negato dagli altri, e specialmente si avrebbe nel linfosarcoma un comportamento infiltrativo a volte distruttivo, mentre nella pseudoleucemia l' infiltrazione della ca-

psula e tessuti finitimi è appenna accenata. Di questo comportamento, messo in evidenza da KUNDRAT, il quale dice che il linfosarcoma « greift ueber die Kapsel der Lymphdrüsen hinaus, infiltriert das umgebende Gewebe, wodurch die Drüsen untereinander verschmelzen », si è fatto dagli autori successivi una caratteristica del linfisarcoma, tanto che BANTI e con lui altri autori lo indicano come il solo carattere istologico differenziale tra le due malattie.

Attenendoci a questi concetti, nel nostro caso avevamo un caso tipico di linfosarcoma.

* * *

Ma se in certi casi, come nel nostro, si hanno dati ben chiari, corrispondenti al concetto che generalmente si ha del linfosarcoma, spesso invece ci si trova di fronte a reperti sia clinici che anatomopatologici, che non hanno nulla di caratteristico del linfosarcoma o della pseudoleucemia.

Importante in questo senso credo che sia il seguente caso:

Antonio F., contadino, da Rocuti (Calabria), di anni 29. I genitori sono viventi e sani. Aveva un fratello, che è morto d' influenza nel 1918. Non ricorda le malattie dell' infanzia e dichiara che non ha mai avuto malattie degne di nota fino all' inizio dell' attuale. Prestò servizio militare e fu per tre anni al nostro fronte: non riportò ferite.

Nel 1919, congedatosi dal servizio militare, sposò con donna sana. Non figli, nè aborti.

L' infermo fa risalire l' inizio dell' attuale malattia a due anni addietro, epoca in cui si accorse di una tumefazione alla regione sopraioidea sinistra determinata da corpo duro, spostabile, della grossezza di un nocciola. Successivamente, mentre questa tumefazione diventava sempre più voluminosa, un' altra si presentava alla regione omonima opposta con presenza di piccoli corpi spostabili e duri a sede sottomandibolare. Le tumefazioni aumentarono gradatamente di volume senza arrecare disturbo alcuno. Solo negli ultimi due mesi l' ammalato ha cominciato a soffrire di difficoltà di respiro attraverso le narici, specie la destra, e a notare tumefazione delle gengive, senza però che la masticazione fosse dolorosa o comunque ostacolata. Nell' ultimo mese, poi, è dimagrito notevolmente ed ha potuto lavorare solo qualche ora al giorno per la facile esauribilità e l'affanno, che insorge a ogni piccolo strapazzo.

Nega lue; non bevitore; non fumatore.

Recezione in clinica il 6 agosto 1924.

Stato attuale. – Soggetto di sviluppo scheletrico regolare; colorito della cute bruno-pallido; mucose visibili molto pallide. Pannicolo adiposo scarso; masse muscolari bene sviluppate e toniche. Micropoliadenia nelle varie stazioni linfatiche. Temperatura 36ª,8. Polso 82. Negativo l' esame degli organi interni ad eccezione di quello dell'apparato respiratorio, pel quale si rimanda all'esame regionale.

Esame locale. – C o l l o : è deformato per presenza alla regione sopraioidea d' ambo i lati e alla metà superiore della regione carotidea destra di tumefazione ricoperta da cute normale. La palpazione fa rilevare che nelle suddette regioni si trovano dei corpi rotondeggianti a superficie liscia, di cui tre della grossezza di un uovo di pollo ; di questi, due occupano le regioni sopraioidee e uno la carotidea di destra in corrispondenza dell' angolo della mandibola. Accanto a questi se ne trovano altri della grossezza di una noce avellana circa.

Carattere comune a tutti è di essere di consistenza dura-fibrosa, indolenti, non aderenti alla cute, spostabili sui tessuti profondi.

B o c c a e v i e r e s p i r a t o r i e s u p e r i o r i . – Le gengive sono tumefatte alla faccia anteriore e posteriore : la tumefazione alla gengiva superiore si estende dall' ultimo molare di sinistra al premolare di destra e in quasi tutta la metà sinistra ; la tumefazione della gengiva si continua con tumefazione del palato duro fin quasi alla linea mediana ; alla gengiva inferiore la tumefazione si estende dall' ultimo molare di sinistra al canino dello stesso lato. I denti vengono quasi completamente ricoperti dalla gengiva tumefatta ; la mucosa è leggermente cianotica ; la consistenza è duro-fibrosa.

Nulla alle guance e alla lingua. Le tonsille sono lievemente aumentate di volume e di aspetto normale.

L' esame rinoscopico anteriore fa rilevare stenosi della fossa nasale destra per intumescenza a superficie irregolare, in corrispondenza del turbinato inferiore. L' esame rinoscopico posteriore fa notare sulla parete postero-superiore del palato molle una massa a superficie irregolare senza lesione di continuo della mucosa, di consistenza dura, che ostruisce completamente la coana destra e parzialmente la sinistra. Piccoli noduli cogli stessi caratteri della precedente si notano sull' epifaringe faccia posteriore. L' esame diafanoscopico dei seni è negativo.

L a r i n g e e p o l m o n e . – La respirazione si compie a bocca semiaperta, è a tipo costo-diaframmatico, conta 42 atti resp. al minuto, diventa più frequente e affannosa dopo breve corsa. La voce è afona. È molestato qualche volta da tosse.

Il lume del laringe è ristretto a guisa di fessura col maggiore asse in senso antero-posteriore per massa neoformata, che tappezza le pareti, di consistenza dura e ricoperta da mucosa di aspetto normale. La laringoscopia fa notare lieve tumefazione ed iperemia delle bande ventricolari, mentre le corde vocali vere si mostrano di colorito normale, ma anch' esse alquanto ispessite.

La palpazione sull' ambito polmonare dà fremito vocale tattile leggermente affievolito. La percussione fa notare zona di ipofonesi nelle regioni interscapolari, leggera iperfonesi sul restante ambito polmonare. All' ascoltazione murmure vescicolare affievolito, sibili e qualche rantolo.

L' esame radiologico dell' apparato respiratorio dà : linfoglandole ilari e mediastiniche non ingrossate ; esiste « volumen pulmonum auctum » in dipendenza di processo bronco-stenotico.

Cutireazione di v. PIRQUET negativa. Reazione di WASSERMANN negativa. Esame morfologico del sangue : corpuscoli rossi 4.000.000 ; corpuscoli bianchi 10.200.

Nulla di notevole nella formula leucocitaria.

Il giorno 9 sotto morfio-cloroformionarcosi si procede allo svuotamento

della regione sopraioidea di sinistra. Guarigione per primam della ferita operatoria. Coll' operazione vengono estirpate tre linfoglandule di cui una della grossezza di un uovo di pollo e due della grossezza di una noce, lassamente aderenti fra loro, con capsula integra, di consistenza duro-elastica.

Alla superficie di taglio delle linfoglandule asportate la struttura non è più riconoscibile. Si nota invece un tessuto uniforme di color grigiastro, consistente.

Dopo l' esame istologico (v. avanti) si fa diagnosi di linfosarcoma.

Si consiglia la röntgenterapia, ma l' ammalato chiede pochi giorni di permesso per sbrigare affari urgenti e ritorna in clinica dopo 10 giorni notevolmente peggiorato con gravi sintomi di soffocazione. Ricoverato la sera del 25 agosto 1924, muore durante la notte.

Reperto d'autopsia. – Cadavere di uomo giovane; scheletro normale; rigidità cadaverica persistente agli arti e alla mandibola. Macchie ipostatiche alle spalle e alle regioni glutee. La restante cute è bruno-pallida. Cicatrice lineare recente alla regione sopraioidea sinistra. Tumefazione alla regione sopraioidea e carotidea destra.

Aperta la scatola cranica si riscontra lieve iperemia passiva delle meningi. Nulla di notevole a carico dell' encefalo. Aperta la cavità addominale si trova il peritoneo parietale e viscerale liscio, lucente. Le anse intestinali sono lievemente distese per meteorismo e pallide. Nell' omento, che non presenta aderenze anormali, si nota lieve iperemia passiva. Mesenterio libero; le sue linfoglandole non si presentano ingrossate. Milza lievemente ingrossata con perisplenio liscio, non ispessito. Fegato anch' esso lievemente ingrossato con superficie liscia.

Aperta la cavità toracica, si trovano i polmoni poveri di sangue, retratto il destro, mentre il sinistro non è ben retratto per aderenze colla pleura costale.

Aia cardiaca. – Nulla di notevole.

Cuore. – Lievemente ingrandito nel suo diametro trasversale; pericardio di aspetto normale; carni del cuore pallide, lievemente brunastre, un po' flaccide. Ventricolo destro dilatato. Nulla a carico delle valvole. Polmone destro pallido con lieve antracosi; pleura liscia lucente; fatti di lieve enfisema. In corrispondenza dell' ilo si palpa una massa di consistenza dura, che si continua nel polmone sotto forma di cordoni di grossezza varia, anch' essi di consistenza dura. Distaccato il polmone dall' ilo, si vede che la detta massa è costituita da tessuto grigiastro di aspetto omogeneo, che ingloba bronchi e vasi. Incidendo questi e seguendo il loro tragitto nel polmone si vede che intorno ad essi e nella compagine delle loro pareti si trova lo stesso tessuto in quantità varia: dello spessore di due cm. circa in vicinanza dell' ilo, va gradatamente diminuendo fino alle piccole diramazioni bronchiali e vasali. La mucosa bronchiale è pallida, ma senza soluzioni di continuo; così anche l' intima dei vasi è lucida, integra: non vi si notano trombi.

Lo stesso reperto si ha al polmone sinistro, nel quale però è da notare un ispessimento pleurale sulla faccia posteriore e all' apice del lobo superiore, dove le due pleure, parietale e viscerale, sono aderenti. Le linfoglandole dell' ilo sono in parte lievemente ingrossate, altre di volume normale, antracotiche.

Fegato e milza. – Fatti di stasi.

Stomaco e intestino. – Nulla di notevole; follicoli linfatici non ingrossati.

Nulla alle surrenali.

Reni. – Fatti di lieve stasi.

Nulla di notevole ai testicoli, vescica, prostata.

Laringe e trachea. – Vi si riscontra lo stesso tessuto già notato ai bronchi, che circonda anche qui i due organi, ne invade le pareti e determina irregolari salienze della mucosa, che è pallida, ma senza lesioni di continuo,

Nulla di notevole all' esofago, aorta, vene cave.

Sul faringe si notano noduli di varia grossezza specie in corrispondenza delle coane; essi presentano la stessa struttura delle masse neoformate, che si riscontrano lungo le vie respiratorie. Così anche lo stesso tessuto determina ingrossamento delle gengive. Le *tonsille* invece sono solo di poco ingrossate, e nulla macroscopicamente si nota di anormale. Alla *lingua* si presentano ingrossati i follicoli della base.

Tiroide leggermente ingrossata. Le linfoglandule delle regioni laterali del collo a destra sono notevolmente aumentate di volume; due di esse raggiungono la dimensione di un uovo di pollo. Sono fra loro lassamente aderenti. Alla sezione di taglio non si nota alcuna struttura e risultano costituite da tessuto omogeneo, di color grigiastro; non focolai necrotici.

Esame istologico. – Linfoglandule latero-cervicali. – L'architettura non è più riconoscibile. Il tessuto da cui le glandule risultano costituite è formato da elementi linfocitoidi in mezzo ai quali o sparsi isolatamente o ammassati in piccoli gruppi stanno elementi simili ai linfoblasti dei centri germinativi. In quest'ultimi elementi sono frequenti le figure cariocinetiche, mentre mancano negli elementi più piccoli simili ai linfociti. Raramente si riscontra qualche elemento più grosso e con più nuclei. Non si riscontrano plasmacellule e granulociti, ad eccezione di qualche rarissimo punto in cui si vedono pochi eosinofili.

Queste cellule sono situate in mezzo a un reticolo sottile, adenoideo; in alcuni punti esso però è costituito da spessi fasci fibrosi, a volte in degenerazione ialina. La distribuzione dei vasi è varia, essendo in alcuni punti numerosi i capillari sanguigni, in altri punti scarsi. Non si notano focolai necrotici. Nelle linfoglandule più grosse difficilmente si vede qualche follicolo appena riconoscibile dalla sua grossolana struttura, essendo i suoi elementi cellulari, specie al centro, in fasi regressive o ridotti in un ammasso ialino. Più numerosi sono i follicoli riconoscibili e così trasformati nei piccoli gangli linfatici, anch' essi però costituiti dallo stesso tessuto adenoideo, che ne occupa completamente i seni e gran parte della sostanza follicolare. *La capsula non si presenta in alcuna linfoglandula interrotta e l' infiltrazione di essa da parte degli elementi linfocitari è scarsa. Nei tessuti finitimi non si riscontra nemmeno invasione degli elementi linfocitari.*

Milza. – Fatti di stasi; nei follicoli, che son ben delimitati, leggera fibroadenia. Non si riscontra tessuto anormale.

Fegato. – Fatti di stasi e leggera atrofia bruna delle cellule epatiche.

Midollo osseo. – Nulla di notevole.

Reni. – Fatti di stasi.

Gengiva. – In tutto lo spessore dell' epitelio, che si presenta integro fino al periostio, l' intero tessuto è costituito da elementi linfocitari simili a quelli che si riscontrano nelle linfoglandule.

Lingua. – Nulla di notevole.

Tonsille. – Follicoli non più riconoscibili; l' intero tessuto è costituito da elementi linfocitari simili a quelli che si riscontrano nelle linfoglandule. L' epitelio è integro.

Laringe. – Attorno ad essa a guisa di manicotto si trova, ove più ove meno largamente sviluppato un tessuto linfoide cogli stessi caratteri del tessuto che si trova nelle linfoglandule del collo. Gli stessi elementi infiltrano abbondantemente le pareti in maniera che i fascetti dei muscoli sono isolati o spezzettati, in qualche punto in fase regressiva. L' epitelio di rivestimento è integro, le glandule sono variamente compresse dal tessuto neoformato, ridotte di volume e in qualche punto con epitelio in fasi regressive. Le cartilagini non presentano alterazioni.

Trachea. – Reperto uguale a quello del laringe.

Polmoni. – Il parenchima è percorso da strie che seguono il decorso dei vasi. Esse sono costituite dallo stesso tessuto linfoide riscontrato negli altri organi. Tale tessuto è molto spesso intorno alle grosse diramazioni vasali e bronchiali, dove le glandule bronchiali sono in alcuni punti fortemente compresse e sparpagliate, e gli alveoli completamente sostituiti, in maniera tale che solo piccoli tratti di fibre elastiche attestano l' avvenuta sostituzione, mentre intorno altri alveoli sono, per la compressione, collabiti. È meno spesso in vicinanza dei piccoli bronchi e delle piccole diramazioni vasali, nelle cui pareti però e all' intorno si notano piccoli infiltrati di elementi linfocitari.

L'infoglandole dell'ilo e peribronchiali. – In parte di esse si nota solo antracosi, in parte sono modificate come le linfoglandule del collo, malgrado non voluminose.

Cuore. – Lieve atrofia bruna delle fibre muscolari.

Tiroide. – Struma colloide nodulare.

Glandole salivari. – Nulla di notevole.

Esofago, stomaco, intestino. – Nulla di notevole.

Linfoglandole mesenteriche. – Struttura normale; follicoli in riposo.

Midollo osseo. – Nulla di notevole.

Recapitolando, in questo caso ci trovavamo di fronte a un processo che si manifestò dapprima nelle linfoglandole del collo ed ebbe per circa due anni decorso lento, mentre negli ultimi due mesi assunse un rapido decorso con invasione della bocca, faringe e specialmente delle vie respiratorie, in maniera da trovarsi intorno ai vasi e ai bronchi una estesa formazione del tessuto, che aveva sostituito il parenchima delle linfoglandole del collo, cioè un tessuto linfoide alquanto atipico. Rimanevano risparmiate le linfoglandole delle altre parti del corpo, il midollo osseo, la milza e il fegato.

Il reperto ematologico non presentava nulla di caratteristico. Dal punto di vista istologico è da notare che l' epitelio delle mucose, malgrado il notevole sviluppo sottostante del tessuto patologico, non viene intaccato. È poi specialmente notevole il fatto che la capsula delle linfoglandule, anche di quelle che hanno assunto un notevole volume, si presenta solo lievemente infiltrata dagli elementi linfoidi, ciò che è in accordo col reperto macroscopico dell' assenza di aderenze fra le glandule colpite di una stessa regione e di esse coi tessuti finitimi.

Escluso il sarcoma a piccole cellule rotonde per quegli stessi fatti che ho ricordato a proposito del primo caso e che non riporto per evitare inutili ripetizioni, la diagnosi anatomo-patologica poteva in base a tali reperti essere di pseudoleucemia o di linfosarcoma. Da un canto mancavano per la pseudoleucemia l' infiltrazione della milza, del fegato, e le sole linfoglandule colpite erano quelle del collo e in parte le mediastiniche e peribronchiali ; d' altro canto però è da notare che nella pseudoleucemia l' iperplasia linfoide incomincia abitualmente da un dato gruppo glandulare e talvolta vi rimane limitata per lungo tempo (Martelli), e carattere di queste glandule è di rimanere libere una dall' altra e dai tessuti circonvicini, come nel nostro caso. Quindi poteva trattarsi di uno stadio non avanzato di pseudoleucemia.

Contro il linfosarcoma parlava appunto questo comportamento delle linfoglandule. L' infiltrazione poi della mucosa boccale e delle vie respiratorie non si poteva invocare per l' una o per l' altra diagnosi; infatti è stato descritto un tale reperto di accrescimento peribronchiale e perivasale, come nel nostro caso, nella leucemia e pseudoleucemia, mentre d' altra parte sono stati considerati come linfosarcoma dei casi simili specie di origine mediastinica, e così anche lo « Schneeberger Lungentumor » non sarebbe altro che una specie di linfosarcoma delle glandule peribronchiali (Anke e Schlagenhaufer, Fabian) ; infine un simile accrescimento si può anche avere nella linfogranulomatosi.

Tuttavia il fatto principale rimaneva questa invasione dei due polmoni da parte del tessuto linfoide. Fabian si è occupato appunto di tale diffusa infiltrazione interstiziale di organi per lo più pari ; egli riporta accanto ad un caso di osservazione propria una serie di casi tratti dalla letteratura e dall' esame di essi risulta che il reperto d' invasione di organi specialmente pari (reni, mammelle, testicoli, glandule lacrimali), comune nella leucemia e nella

pseudoleucemia, può anche aversi in casi che presentano caratteri sia del linfosarcoma che della pseudoleucemia, « se in questi casi egli dice, bisogna vedere una non comune combinazione di questi due processi, linfosarcoma e pseudoleucemia, che stanno l'un l'altro vicini, o quali forme speciali di esse, non si può fino ad ora stabilire con sicurezza ».

Anch' io credo per i fatti suesposti che l' assegnazione di questo caso all' una o all' altra forma morbosa, come esse vengono generalmente delimitate, sia molto difficile.

Ciò ci riporta alla questione fondamentale di questa malattia nelle glandole linfatiche (e del midollo osseo) se esse siano, cioè, da considerarsi tutte come neoplasie o come iperplasie. Anche in questo troviamo le idee più disparate: infatti Banti e Ribbert riconoscono ad esse natura sarcomatosa; Naegeli le considera invece come processi iperplastici; altri infine come Pappenheim, Ferrata, Hirschfeld, Benda, Sternberg vedono in alcune di esse un processo iperplastico, in altre un processo neoplastico, ma tra questi autori i pareri sono discordi sulle forme che bisogna classificare nell' una e nell' altra varietà morbosa.

La confusione che regna in questo campo è indice delle malsicure basi su cui poggiano le distinzioni, che rimangono perciò affidate alla concezione individuale dei vari patologi, anzichè esser dovute a fatti da tutti accettabili.

E tornando al nostro caso e sempre attenendomi alle concezioni più dominanti, credo che se i dati istologici sono malsicuri, per quanto sopra ho ricordato, tuttavia il decorso parla più per un tumore inteso in senso lato che per un processo iperplastico, un tumore che, iniziatosi in un gruppo di linfoglandule, si sia propagato per via linfatica.

Perciò ponemmo diagnosi di linfosarcoma delle linfoglandule del collo con invasione della bocca e dell' apparato respiratorio.

Conclusioni

1°) Esistono processi morbosi del tessuto linfoide con non ben differenziati caratteri clinici ed anatomo-istopatologici, tali da rendere difficile la loro assegnazione al linfosarcoma o alla pseudoleucemia;

2°) un carattere differenziale tra il linfosarcoma e il sarcoma a piccole cellule rotonde verosimilmente è dato dalle immagini di

cariocinesi, che si riscontrano negli elementi più piccoli di questi, mentre mancano negli elementi simili del linfosarcoma;

3°) la röntgenterapia apporta regressione del linfosarcoma e qualche volta miglioramento nelle condizioni generali del paziente fino a simularne la guarigione; però in un tempo più o meno lungo il blastoma riprende la sua evoluzione.

AUTORI CITATI

Banti – Trattato di Anat. Pat., Soc. Ed. Libr., 1907.
Colzi – *Lo Sperimentale*, anno LVI, pag. 264.
Dietrich, Micheli – Citati da De Nunno: Il morbo di Hodgkin. Pierro, Napoli, 1920.
Fabian – *Ziegler' s Beitr.*, Bd. LIII.
Ferreri – *I Tumori*, anno IX, fasc. 3.
Gioja – *Archivio Italiano di Chirurgia*, vol. VIII, 1923, fasc. 2.
Grawitz – Klin. Path. des Blutes. 1902, 2a ediz.
Kundrat – *Wien. klin. Wochenschrift*, 1893.
Lubarsch – Festschrift f. M. B. Schmidt, 1923, pag. 162.
Martelli – Malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Unione Tip. Ed. Torinese, 1913.
Most – Neue deuts. Chirurgie. Bd. XXIV. Enke, Stuttgart, 1917.
Schmincke, Nazari – Citati da Verdozzi.
Verdozzi – *I Tumori*, anno V, fasc. 4.